

КЛИНИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

¹К. м. н., доцент Садырханова У. Ж.

²к. м. н., доцент Садыкова Г. Ж.

²д. м. н., профессор Бекмурзаева Э. К.

¹к. м. н., доцент Садырханова Г. Ж.

² ассистент Абдукаримова Ж. М.

¹Казахстан, г.Шымкент Международный казахско-турецкий
университет имени Ходжи Ахмеда Ясави

²Терапии бакалавриат, Южно-Казахстанская государственная
фармацевтическая академия

Abstract. The problem of chronic pancreatitis (ХП) remains one of most actual in gastroenterology, that explained by both wide prevalence of this disease and expansion of diagnostic possibilities of modern medicine. It should be noted and фармако economic efficiency of заместительной therapy by preparation of Эрмитель. In a фармакоэкономическом analysis by means of methods "index of cost of illness", "expenses/are efficiency"; it was well-proven that, in spite of higher cost of микроаблетируемых preparations as compared to аблетируемых, заместительная therapy for patients, suffering ХП with exocrine insufficiency, in final analysis appears more advantageous at the use of more modern medicinal facilities. A choice in behalf on a микроаблетируемого pancreatin reduces the cost of treatment in 1,3 time as compared to the use of аблетируемых pancreatins, meaningfully increasing the indexes of quality of life of patients.

Keywords: therapy, pancreatitis

Проблема хронических панкреатитов (ХП) остается одной из наиболее актуальных в гастроэнтерологии, что объясняется как широкой распространенностью этого заболевания, так и расширением диагностических возможностей современной медицины. За последние 40 лет произошел примерно 2-кратный прирост заболеваемости [1]. Это связано не только с улучшением способов диагностики ХП, но и с увеличением употребления алкоголя в некоторых странах, изменением пищевых привычек и усилением воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, которые, влияя на геном клетки, ослабляют механизмы резистентности. Вместе с тем следует отметить, что в ряде случаев мы сталкиваемся и с гипердиагностикой ХП. Это обусловлено тем фактом, что зачастую диагноз ХП выставляется лишь по данным ультразвукового исследования поджелудочной железы (ПЖ), когда возрастные изменения в виде повышенной эхогенности ПЖ расцениваются врачом ультразвуковой диагностики как ХП. Кроме того, нередко диагноз ХП выставляется врачом на основании наличия у пациента боли в левом подреберье, несмотря на то, что данный болевой синдром был обусловлен патологией кишечника, желудка, вертеброгенной невралгией или другими причинами. Между тем чрезвычайно важное клиническое значение ХП неотъемлемым образом связано с риском развития осложнений, летальность при которых составляет до 5,5% [2]. Однако отсутствие развития у больного осложнений ХП отнюдь не обеспечивает благоприятный прогноз последующего течения заболевания [3]. ХП – это группа хронических заболеваний ПЖ, преимущественно воспалительной природы, характеризующихся необратимыми фазово-прогрессирующими дегенеративными, деструктивными изменениями в структуре органа, которые являются причиной рецидивирующего болевого синдрома и/или постоянного снижения экзокринной и эндокринной функций ПЖ. Прогрессирование заболевания постепенно приводит к атрофии паренхимы ПЖ и ее замещению соединительной тканью. Одновременно наблюдаются изменения и в протоковой системе органа с образованием кист и конкрементов [4]. Принципиально то, что морфологические изменения ПЖ сохраняются, а в некоторых случаях даже прогрессируют после прекращения влияния этио-логического фактора.

Как известно, прогноз болезни определяется характером ее течения: частые атаки и обострения сопровождаются не только выраженным болевым синдромом, но и высоким риском развития осложнений. Со временем формируются условия для внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ), которая трудно корригируется и прогрессирует, несмотря на проведение ферментной заместительной терапии, что неминуемо приводит к нарушениям нутритивного статуса пациентов, дистрофическим изменениям внутренних органов [5–7]. Немаловажными в клиническом плане являются такие проявления ХП, как боль и диспепсия, сопутствующие ВНПЖ вне выраженных обострений ХП. Это зачастую требует проведения лечебно-диагностических мероприятий и периодического врачебного контроля, а со стороны больного – постоянного соблюдения режима и диеты, а также приема ферментных препаратов. Естественное течение ХП трудно охарактеризовать из-за изменчивости в проявлении болезни и относительной недоступности ПЖ для гистологической оценки. Тем не менее ряд масштабных исследований позволили сделать некоторые важные выводы. Алкоголь-индуцированный ХП обычно развивается после длительного периода (5–15 лет) тяжелой алкогольной зависимости, а после однократного приема даже больших доз алкоголя обычно не возникает. В одном из исследований средний возраст больных при алкогольном панкреатите составил 36 лет, в то время как пациенты с наследственным панкреатитом заболели на 10 лет раньше. Аутоиммунный панкреатит развивается в более позднем возрасте, при этом средний возраст составляет 59,4 года. Идиопатический ХП имеет 2 клинические формы: ювенильную – с ранним началом (при этом средний возраст составляет около 23 лет) и сенильную – с поздним проявлением (средний возраст – 62 года) [8–10]. Клиническая картина ХП весьма вариабельна и зависит от стадии, клинической формы, фазы патологического процесса и ряда других факторов. В то же время наиболее яркими проявлениями данного заболевания, с которыми врачи наиболее часто сталкиваются в повседневной клинической практике, являются болевой абдоминальный синдром и ВНПЖ. Боль, как правило, не имеет четкого места локализации, возникает преимущественно в эпигастральной области и левом подреберье, достаточно часто иррадирует в спину. Нередко пациентов беспокоит боль по типу «полупояса» или имеющая классический опоясывающий характер. В некоторых случаях боль исходно ощущается пациентом в области спины. Как правило, боли провоцируются и усиливаются с приемом пищи, хотя у части больных симптоматика ХП с едой не связана. При ХП, возникающем на фоне желчнокаменной болезни, боли могут отмечаться в правом подреберье, иметь характер печеночной колики и в 30–40% протекать с явлениями нарушения желчеотделения [11]. Предложено разделять боль на 2 типа:

- тип А – короткие эпизоды боли продолжительностью до 10 сут, разделенные длительными безболевыми интервалами, длящимися месяцами и даже годами. Тип А более характерен для идиопатического старческого («позднего») и наследственного панкреатита, прогностически более благоприятного (консервативное лечение);
- тип В – тяжелые болевые эпизоды, возникающие не менее 2 дней в нед. на протяжении более 2 мес. Тип В чаще встречается при алкогольном (около 60%) и идиопатическом ювенильном («раннем») панкреатите, ассоциированном с осложненным течением (первичные псевдокисты, билиарная обструкция), что обычно требует инвазивного вмешательства [12].

Болевой симптом при ХП непредсказуем, тем не менее у большинства пациентов с ХП боль со временем уменьшается или исчезает [13]. Многочисленные проспективные клинические исследования показывают, что боль может нарастать, оставаться стабильной и даже полностью исчезать. Боль прекращается у 2/3 пациентов в сроки от 14 (при алкогольном панкреатите) до 27 лет (при ювенильном идиопатическом). В то же время некоторые наблюдения показали, что для алкогольного панкреатита спонтанное прекращение боли менее характерно, чем для других его видов [14]. По данным В. Mullhaupt et al., у 95,6% пациентов с алкогольным панкреатитом боль уменьшается в среднем через 10 лет (диапазон 0–30 лет), у большинства пациентов облегчение боли совпадало с появлением экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ («панкреатическое выгорание»). Воздержание от алкоголя является еще одним важным фактором, влияющим на дисфункцию ПЖ и боль у пациентов с алкогольным ХП. У абстинентных пациентов ухудшение функций ПЖ замедляется, они лучше реагируют на терапию, чем лица, продолжающие злоупотреблять алкоголем [15]. Время развития ВНПЖ от

начала заболевания также зависит от типа ХП. При алкогольном панкреатите и сенильной форме идиопатического панкреатита ВНПЖ развивается раньше, чем при юношеской форме идиопатического панкреатита. Так, при алкогольном ХП недостаточность ПЖ может развиваться даже раньше чем через 6 лет после начала болезни. Точно так же эндокринная недостаточность при алкогольном панкреатите развивается в среднем за 8 лет, тогда как при юношеской форме идиопатического панкреатита – через 27 лет [8].

Синдром ВНПЖ обусловлен уменьшением массы ее функционирующей экзокринной паренхимы в результате атрофии, фиброза, неоплазии либо нарушением оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку (ДПК) из-за блокирования выводных протоков ПЖ конкрементом, опухолью, густым и вязким секретом. Однако следует учитывать и тот факт, что инактивация панкреатических ферментов возможна не только в желудке в условиях гиперацидности, но и при снижении pH вследствие микробной контаминации тонкой кишки, а также на фоне снижения продукции бикарбонатов ПЖ, что ведет к закислению содержимого в ДПК. Важное значение имеет развитие атрофических изменений слизистой проксимального отдела тонкой кишки, когда уменьшается число I- и S-клеток, секретирующих холецистокинин и секретин соответственно. Дефицит эндогенного секретина вызывает нарушения целого ряда функций органов пищеварения: повышается давление в ДПК и панкреатических протоках, отмечается спазм сфинктера Одди, снижается объем панкреатического сока и бикарбонатов. В результате уменьшается секреция жидкой части панкреатического сока, что приводит к его сгущению и повышению в нем концентрации белка, а следовательно, к увеличению вязкости и снижению скорости оттока секрета. Таким образом, у пациентов с хронической ВНПЖ должны своевременно выявляться и медикаментозно корректироваться такие сопутствующие заболевания, как синдром избыточного бактериального роста, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и ДПК [16].

К клиническим проявлениям ВНПЖ относят: различные расстройства стула (запоры, поносы, увеличение массы кала и изменение его цвета, наличие в нем непереваренной пищи и так называемый «жирный» кал), похудение. При этом страдает основная физиологическая функция органа, связанная с уменьшением выработки ферментов, нарушением их активации, а также разрушением (что приводит в дальнейшем к явлениям мальдигестии и мальабсорбции), и нарушениями состава микрофлоры кишечника. При снижении внешнесекреторной функции ПЖ нарушение всасывания жиров и белков наблюдается в 90% случаев, однако наиболее ранним клиническим проявлением является развитие стеатореи вследствие снижения секреции липазы. Нарушение секреции бикарбонатов ПЖ еще больше ограничивает переваривание липидов за счет инактивации липазы и нарушения образования мицелл из-за преципитации желчных кислот. Недостаточная секреция трипсиногена, химотрипсиногена, проэластазы и прокарбоксипептидаз А и В нарушает усвоение белков. Всасывание углеводов наблюдается реже вследствие больших резервных возможностей амилазы. Так, реальный дефицит углеводов возникает при снижении секреции панкреатической амилазы более чем на 95–97%.

При этом терапия полиферментными препаратами играет центральную роль как в купировании боли, так и в коррекции явлений ВНПЖ. Известно, что физиологическая регуляция выработки собственных ферментов ПЖ осуществляется по механизму обратной связи. При поступлении ферментов в просвет ДПК происходит их взаимодействие с холецистокинин-рилизинг-пептидом. При достаточном уровне панкреатических ферментов в ДПК происходят инактивация рилизинг-пептида, уменьшение синтеза холецистокинина и, как следствие, снижение выработки ферментов ПЖ. Если ферментов ПЖ в просвете ДПК недостаточно, то холецистокинин-рилизинг-пептид не инактивируется, происходит повышение продукции холецистокинина и, как следствие, стимуляция выработки ферментов ПЖ. В результате при наличии ХП усиливается аутолиз, повышается внутрипротоковое давление из-за увеличения объема секрета, и панкреатическая боль усиливается. Таким образом, ферментная терапия не только замещает дефицит панкреатических ферментов в кишечном пищеварении, но и минимизирует секреторную деятельность ПЖ, способствуя «функциональному» покою органа за счет торможения выработки энзимов ПЖ по принципу обратной связи [17, 18]. Согласно данным многочисленных работ отечественных и зарубежных панкреатологов, полиферментные препараты должны отвечать следующим требованиям [19–21]:

- быть животного, преимущественно свиного происхождения;

- содержать достаточное количество ферментов, обеспечивающих полный гидролиз нутриентов в полости ДПК (содержание липазы на 1 прием пищи – до 36 000 ЕД);
- иметь кислотоустойчивую оболочку, защищающую ферменты от переваривания желудочным соком;
- равномерно и быстро перемешиваться с пищей;
- осуществлять одновременный пассаж ферментов с пищей через привратник в ДПК;
- осуществлять быстрое освобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки;
- оказывать оптимальное действие в интервале pH 4–7;
- не иметь желчных кислот в составе препарата;
- не оказывать побочных эффектов;
- быть безопасными, нетоксичными.

Вышеуказанным требованиям отвечает микрокапсулированный полиферментный препарат на основе панкреатина – Эрмиталь, выпускаемый в 3-х формах: 10 000, 25 000 и 36 000 ЕД. Препарат покрыт энтеросолюбильной оболочкой и заключен в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микрокапсулы, диаметр которых не превышает 1,8 мм, смешиваются с пищей и постепенно поступают в ДПК. При этом воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка. Согласно данным российских панкреатологов, показаниями для проведения заместительной полиферментной терапии при ХП с ВПЖ являются стеаторея с потерей более 15 г жира в сут с калом, прогрессирующая трофологическая недостаточность, а также стойкий диарейный синдром и другие диспептические симптомы, связанные с нарушением полостного пищеварения и всасывания [21]. Кроме того, следует отметить, что полиферментные препараты пациентам с ХП, сопровождающимся внешнесекреторной недостаточностью, назначают пожизненно [22, 23]. Выбор дозы препарата осуществляется индивидуально на основании количественной оценки ВПЖ. С этой целью в диагностике широко применяется определение панкреатической эластазы в кале методом твердофазного иммуноферментного анализа. Чувствительность эластазного теста у больных с экзокринной панкреатической недостаточностью ПЖ тяжелой и средней степени составляет 90–100%, а при легкой степени – 50–63% [11]. Содержание эластазы от 200 до 500 мкг/г кала и более свидетельствует о нормальной внешнесекреторной функции ПЖ, от 100 до 200 мкг/г – экзокринной недостаточности средней и легкой степени и менее 100 мкг/г – тяжелой степени. По данным ряда авторов, уровень эластазы кала достоверно связан с такими клиническими показателями ХП, как частота обострений, частота стула и интенсивность боли. В случае экзокринной панкреатической недостаточности легкой степени тяжести рекомендуется прием препарата в дозе 10 000 ЕД липазы в начале еды, на этом фоне клинически оцениваются изменение кратности дефекаций и нормализация консистенции каловых масс, купирование диспепсического синдрома. При расширении диеты (при употреблении многокомпонентных блюд, нескольких блюд на 1 прием пищи) ферментная терапия усиливается приемом соответственно 25 000 ЕД липазы, а при проявлении диспепсических жалоб и неоформленного стула – 36 000 ЕД липазы. При экзокринной панкреатической недостаточности средней степени тяжести с каждым приемом пищи пациент принимает 25 000 ЕД липазы, а при расширении диеты – усиливает ферментную терапию до 36 000 ЕД [24].

Изменение клинической симптоматики на фоне назначенной ферментной терапии может свидетельствовать о ее достаточности или необходимости усиления. При решении вопроса о выборе режима приема ферментных препаратов и дозе основываются как на объективных данных (результаты теста на панкреатическую эластазу, кратность дефекации и консистенция каловых масс, отсутствие болевого и диспепсического синдромов на фоне расширения диеты), так и на субъективных параметрах, которые заключаются в том, насколько строго пациент соблюдает диету. Дополнительным критерием успешности ферментной терапии является динамика результатов копрологического анализа (уменьшение стеатореи, креатореи, амилореи). Немаловажным является и тот факт, что Эрмиталь не только замещает дефицит панкреатических ферментов, но и за счет высокого содержания протеаз (до 1250 ЕД), в частности, трипсина, эффективно разрушает регуляторные пептиды, создавая дополнительные условия для функционального покоя ПЖ, способствует уменьшению или купированию

болевого синдрома. Следует отметить и фармакоэкономическую эффективность заместительной терапии препаратом Эрмиталь. В фармакоэкономическом анализе с помощью методов «показатель стоимости болезни», «затраты/эффективность»; было доказано, что, несмотря на более высокую стоимость микротаблетированных препаратов по сравнению с таблетированными, заместительная терапия у больных, страдающих ХП с внешнесекреторной недостаточностью, в конечном счете оказывается более выгодной при использовании более современных лекарственных средств. Выбор в пользу микротаблетированного панкреатина снижает стоимость лечения в 1,3 раза по сравнению с использованием таблетированных панкреатинов, значимо увеличивая показатели качества жизни пациентов [25].

Таким образом, результаты клинических наблюдений позволяют считать Эрмиталь эффективным препаратом в лечении больных ХП, течение которого сопровождается как болевым абдоминальным синдромом, так и экзокринной панкреатической недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киричук В.Ф. Хронический панкреатит и гемостаз / В.Ф. Киричук, Е.Н. Кашкина // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.: Материалы 3-й гастроэнтерол недели. 1997. Т. 7. № 5. С. 33–35.
2. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит / О.Н. Минушкин // Терапевт.архив. 2001. Т. 73. № 1. С. 62–65.
3. Пахомова И.Г. Хронический панкреатит и ферментативная терапия: одна группа препаратов – разные механизмы патогенетического действия / И.Г. Пахомова, Ю.П. Успенский // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18. № 5. С. 301–308.
4. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium medicum. 2002. № 1.
5. Буклис Э.Р. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия / Э.Р. Буклис, В.Т. Ивашкин // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2006. Т. 16. № 6. С. 79–86.
6. Convell D. Chronic pancreatitis / D. Convell, P. Banks // Curr. Opin. Gastroenterol. 2008. Vol. 24 (5). P. 586–590.
7. Czako L. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance / L. Czako, H. Hegyi, J.Z. Rakonczay et al. // Pancreatology. 2009. Vol. 9 (4). P. 351–359.
8. Ammann R.W. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis / R.W. Ammann, B. Muellhaupt // Gastroenterology. 1999. Vol. 116. P. 1132–1140.
9. Lamer P. The different courses early and late onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis / P. Lamer, H. Yamamoto, L. Kalthoff et al // Gastroenterology. 1994. Vol. 107. P. 1481–1487.
10. Rebours V. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series / V. Rebours, M.C. Boutron-Ruault, M. Schnee et al. // Gut. 2009. Vol. 58. P. 97–103.
11. Маев И.В. Хронический панкреатит / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 504 с.
12. Дорофеев А.Э. Механизмы панкреатической боли и методы ее купирования / А.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко // Сучасна гастроентерология. 2012. № 3(65). С. 97–102.
13. Lamer P. The different courses early and late onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis / P. Lamer, H. Yamamoto, L. Kalthoff et al. // Gastroenterology. 1994. Vol. 107. P. 1481–1487.
14. Owyang C. Chronic pancreatitis. Textbook of Gastroenterology / C. Owyang, M.J. DiMaggio / Ed. by Tadataka Yamada. 5th ed. Blackwell Publishing, 2009. P. 1811–1852.
15. Maisonneuve P. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A.B. Lowenfels, B. Muellhaupt et al. // Gut. 2005. Vol. 54. P. 510–514.
16. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Панкреатическая боль: как помочь больному / Н.Б. Губергриц. М.: Медпрактика-М, 2005. 128 с.
17. Пахомова И.Г. Ферментотерапия – ключевое звено в коррекции процессов нарушенного пищеварения // РМЖ. 2011. Т. 19. № 7. С. 456–462.
18. Коротько Г.Ф. Секрция поджелудочной железы / Г.Ф. Коротько. М.: Трида-Х, 2002. 224 с.

19. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии / Е.А. Белоусова, А.Р. Златкина, Н.А. Морозова, Н.Н. Тишкина // Фарматека. 2003. № 7. С. 39–44.
20. Маев И.В. Полиферментные препараты в гастроэнтерологической практике / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый // Врач. 2003. № 10. С. 59–61.
21. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии/А.В. Охлобыстин //Клин.перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2001. № 2. С.34–38.
22. Маев И.В. Актуальные аспекты патогенетической фармакотерапии хронического билиарнозависимого панкреатита / И.В. Маев, Д.Т. Дичева, Д.Н. Андреев // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012. № 4. С. 12–16.
23. Щербаков П.Л. Ферментные препараты при заболеваниях поджелудочной железы / П.Л. Щербаков // Клиническая медицина. 2001. № 11. С. 71–74.
24. Ильченко А.А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы и ее коррекция / А.А. Ильченко // Русский медицинский журнал. 2013. № 13. С. 741–743.
25. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью / Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Москалева А.Б., Трошина И.В., Устинова Н.Н., Куликовская Н.С. // Фарматека. 2010. № 15.